



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 486 863 A1**

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: **91118732.6**

51 Int. Cl. 5: **A61K 31/78, A61K 33/06,  
A61K 9/20**

22 Anmeldetag: **04.11.91**

30 Priorität: **17.11.90 DE 4036757**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**27.05.92 Patentblatt 92/22**

94 Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

71 Anmelder: **BAYER AG**

**W-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)**

72 Erfinder: **Fritsch, Christian, Dr.**  
**Wiesengrundweg 7**  
**W-8520 Erlangen(DE)**  
Erfinder: **Häusler, Franz, Dr.**  
**Odenthaler Markweg 19**  
**W-5060 Bergisch Gladbach 1(DE)**  
Erfinder: **Seedig, Jürgen**  
**Havelstrasse 9**  
**W-5090 Leverkusen 1(DE)**

54 **Antazida-Zubereitung mit verlängerter Magenverweilzeit.**

57 Vorliegende Erfindung betrifft eine Antazida-Zubereitung mit verlängerter Magenverweilzeit, bestehend aus einer Antazidum-Wirksamkeit, Calcium-Polycarbophil und einem wasserunlöslichen, anionischen Polymer.

EP 0 486 863 A1

Vorliegende Erfindung betrifft eine Antazida-Zubereitung mit verlängerter Magenverweilzeit, bestehend aus einer Antazidum-Wirksamsubstanz, Calcium-Polycarboxophil und einem wasserunlöslichen, anionischen Polymer.

Antazida finden breite Anwendung bei der Behandlung verschiedener Magen- und Zwölffingerdarmkrankungen und -beschwerden wie Gastritis, Reizmagern, Sodbrennen, Reflux, Refluxoesophagitis, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre sowie nächtlichem Säureschmerz.

Als Antazida finden heute hauptsächlich Aluminiumhydroxide und -carbonate und Magnesiumhydroxide und -carbonate in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen Anwendung. Die beiden Hydroxide (bzw. Carbonate) können in Form von physikalischen Mischungen, Trockengelen (z.B. Co Dried-Gels), Naßgelen oder auch sogenannten Schichtgitterantazida miteinander kombiniert sein. Daneben werden - mit geringerer Bedeutung - auch Aluminiumphosphat, Magnesiumtrisilikat und Calciumcarbonat eingesetzt.

Die Wirksamkeit der Antazida beruht primär auf ihrer Fähigkeit, Magensäure zu neutralisieren. Daneben sind aber auch weitere Wirkungsmechanismen, wie die Bindung von Pepsin und Gallensäuren sowie die Stimulierung der Natriumbicarbonat-Sekretion in der Magenschleimhaut durch Aktivierung der Prostaglandin-Synthese bekannt.

Da Antazida ihre therapeutische Wirkung ausschließlich im Inneren des Magens entfalten, ist die Dauer ihrer Wirkung sehr stark von der Entleerungsgeschwindigkeit des Magens abhängig. Es ist lange bekannt, daß die Verweilzeit von Antazida im Magen sehr kurz ist. Literaturzitate schwanken zwischen Angaben von wenigen Minuten bis etwa einer Stunde. Besonders der nüchterne Magen, wie er beispielsweise nachts vorliegt, entleert Antazida recht schnell. Die Kapazität zur Neutralisation von Säure (engl. Acid Neutralization Capacity, ANC) liegt bei handelsüblichen Antazida-Zubereitungen im Bereich von 10 bis 75 mVal pro Einmaldosis. Demgegenüber produzieren Patienten je nach Zeitpunkt, Alter und Krankheitsbild im Bereich von 0 bis 17 mVal Magensäure pro Stunde. Nur bei solchen Personen mit Krankheitsbildern, die mit einer stark gesteigerten Sekretion von Magensäure einhergehen, wie z.B. Ulcus Duodeni-Patienten, werden mehr als 25 mVal pro Stunde gefunden. Aus dieser Vergleichsbetrachtung ergibt sich, daß Antazida in der Regel ihre Funktion, Magensäure zu neutralisieren, immer nur sehr kurz und häufig unvollständig erfüllen können. Oft wird die Säureneutralisationskapazität des Präparates im Magen gar nicht verbraucht. Aufgrund ihrer kurzen Magenpassage sind Antazida, kurz vor dem Zubettgehen gegeben, nicht in der Lage, den nachts auftretenden Säureschmerz zu beeinflussen, da sie bis zu dem Zeitpunkt des Auftretens des Schmerzes bereits aus dem Magen entleert sind.

Dagegen ist eine andere Gruppe von Magentherapeutika, die H<sub>2</sub>-Antagonisten, befähigt, die Säureproduktion des Magens über einen Zeitraum von mehreren Stunden zu blockieren. Bei diesen Arzneimitteln ist jedoch, nicht zuletzt deswegen, weil sie sich im Unterschied zu den Antazida über das Blut im ganzen Körper verteilen, die Gefahr vergleichsweise gravierender Nebenwirkungen, in Betracht zu ziehen, wie z.B. Veränderungen der Blut- und Leberwerte, Verwirrheitszustände und die Erhöhung des Prolactin-Spiegels. Daher können H<sub>2</sub>-Antagonisten die nebenwirkungsarmen Antazida in ihrer breiten Anwendung nicht generell ersetzen.

Es hat in der Vergangenheit nicht an Versuchen gefehlt, die Magenverweilzeit von Antazida zu verlängern.

So wurden beispielsweise verschiedene Gele und Tabletten entwickelt, welche durch ihre Eigenschaft zu schwimmen, länger im Magen verweilen sollen.

Eine solche Schwimmformulierung, enthaltend Natriumhydrogencarbonat, Calciumcarbonat und Natrium-Alginat, wird in der Patentanmeldung GB 1 524 740 beschrieben. Diese Arzneizubereitung erzeugt unter Ausbildung eines Calcium-Alginat Gelgerüsts, welches durch eingeschlossenes Kohlendioxidgas Auftrieb erhält, ein schwimmfähiges Gel (engl. raft), sobald es mit dem Magensaft in Berührung kommt. Es hat sich gezeigt, daß mit dieser Formulierung einige Nachteile verbunden sind. So eignet sich das Prinzip des Schwimmens bei Antazida vor allem zur Behandlung aufsteigender Magensäure (Reflux), nicht jedoch zur Neutralisation der in tieferen Magenabschnitten, wie z.B. dem Antrum, befindlichen Säure. Daher können schwimmende Antacida bei vielen Magen- und Dünndarmkrankungen nicht optimal wirken. Darüber hinaus versagt der Schwimmeffekt immer dann, wenn der Patient auf der linken Seite zu liegen kommt. Man hat auch gefunden, daß die säurebindenden Eigenschaften aluminium-haltiger Antazida in dem schwimmenden Gelgerüst reduziert sind und die Gerüsteigenschaften unter dem Einfluß von Aluminium verschlechtert sind.

Die Patentanmeldung EP 0 286 085 beschreibt ein verbessertes Schwimmgel, in welchem Natrium-Alginat beispielsweise durch Natrium-Pectinat ausgetauscht ist. Hierdurch lassen sich die zuletzt genannten Nachteile beseitigen. Die eingeschränkte Anwendungsweise (Reflux) und das Versagen des Prinzips bei auf der linken Seite liegenden Patienten bleibt jedoch erhalten.

Es wurden auch Antazida-Tabletten beschrieben, welche durch ihre Eigenschaft, im Magensaft zu

schwimmen, eine verlängerte Wirkdauer besitzen sollen. Die Deutsche Offenlegungsschrift 2 611 041 beschreibt eine Zweischichtentablette, bei der eine Schicht retardiert mit Schwämmeigenschaften und die andere Schicht nicht retardiert formuliert wurde. Die retardierte Schicht bildet im Magensaft eine kompakte Gelstruktur aus Methylcellulose aus, welche jedoch nicht befähigt ist, sich über große Teile der Magenwand zu verteilen und somit großflächig Säure zu neutralisieren. Da diese Formulierung nur mit langsamer Geschwindigkeit in einem sehr engen Wirkradius neutralisieren kann, ist sie als Antazidum nicht geeignet.

Ein völlig anderer Weg zur Darstellung eines lang wirkenden Antazidums wird in der PCT-Anmeldung WO 86/06 632 beschrieben. Es wird vorgeschlagen, Antazida in Plätzchen-Gebäck unter Zusatz von Prostaglandin-Vorstufen (z.B. Lecithin) und Ballaststoffen zu inkorporieren. Da eine weitere Vielzahl von Ingredienzien, wie sie bei der Herstellung von Backwaren üblich sind, zugegeben werden und auch ein Backprozeß bei hohen Temperaturen vorgesehen ist, bleibt eine Anwendung dieser Technologie für Arzneimittel ausgeschlossen.

Es sind auch Formulierungen, die Antazida durch die Quell- und Klebeeigenschaften der verwendeten Polymersubstanzen länger im Magen verweilen lassen sollen, beschrieben worden. Bei dieser Vorgehensweise ist zu beachten, daß das Antazidum durch Einschluß in eine gequollene Matrix nicht zu sehr an seiner Reaktion mit Magensäure behindert wird. Die klebenden Eigenschaften der verwendeten Polymere sind daraufhin zu überprüfen, inwieweit sie zu einer guten Haftung speziell auf Schleimhäuten (bioadhesive bzw. mucoadhesive Eigenschaften) führen. Das US-Patent 3 555 151 beschreibt schnell zerfallende Antazida-Tabletten, bestehend aus stark quellenden und klebenden Granulaten, in welchen das Antazidum in Johannisbrotkernmehl eingeschlossen ist. Da im allgemeinen gequollene hochviskose Gebilde keine verlängerte Magenverweilzeit haben, solange sie nicht eine so große Ausdehnung aufweisen, daß sie den ganzen Magen ausfüllen, ist nicht davon auszugehen, daß die beispielsweise vorgeschlagenen Mengen an Quellstoff den erwünschten Effekt erzielen können. In der Erfindung werden die Klebeeigenschaften der Formulierungen an der Wand eines Gefäßes beschrieben, nicht jedoch die an der Magenwand.

Durch quellende bzw. klebende Formulierungen wird auch in der PCT-Anmeldung WO 88/00051 versucht, Antazida mit verlängerter Magenverweilzeit darzustellen. Die verwendeten anionischen Polymere quellen bei pH-Werten über 6 stark an und bilden eine viskose Masse, in der das Antazidum eingeschlossen ist. Bei dieser Erfindung wurde nicht berücksichtigt, daß im optimalen pH-Bereich von 3 bis 5, der durch Gabe von Antazida im Magen erreicht werden soll, der Quelleffekt gar nicht auftritt. Es konnte auch kein Nachweis erbracht werden, daß die gequollenen Polymere, sei es durch ihr viskoses Verhalten alleine oder durch spezifische Klebeeigenschaften auf der Magenwand, in der Lage sind, das Antazidum längere Zeit im Magen zurückzuhalten. Die Reaktionsgeschwindigkeit der Formulierungen mit Salzsäure war stark verlangsamt.

Durch das US-Patent 4 615 697 ist es bekannt geworden, daß spezielle Polymere, wie die wasserunlöslichen, quervernetzten Polyacrylsäuren (Beispiel: Polycarbophil) durch ausgeprägte bioadhesive Eigenschaften befähigt sind, beispielsweise die Magenverweilzeit von Arzneistoffen zu verlängern. Hieraus kann ein verbessertes Resorptionsverhalten für manche Arzneistoffe, wie z.B. Hydrochlorothiazid, resultieren. Die Möglichkeit, durch diese Polymere eine Verlängerung der Magenverweilzeit von Antazida zu erzielen, wurde nicht in Betracht gezogen. Der Grund für dieses Auslassen der Antazida könnte der saure Charakter der verwendeten Polyacrylsäure-Derivate sein, da es hierdurch zu einer Einschränkung der Wirksamkeit von Antazida kommt. Darüberhinaus wurde später durch verschiedene Autoren festgestellt, daß Polycarbophil nicht oder nur ungenügend dazu in der Lage ist, die Magenverweilzeit von Arzneistoffen zu verlängern.

Die genannten Beispiele zeigen, daß es bisher nur in unvollkommener Weise gelungen ist, Antazida-Zubereitungen herzustellen, die folgenden Anforderungen genügen:

- verlängerte Magenverweilzeit, die auch in lebendem Organismus sichergestellt ist;
- Großflächige Verteilung im Magen, d.h. nicht nur lokale Entfaltung der Wirkung;
- Pharmazeutische Formulierung im üblichen Sinne, d.h. Möglichkeit der Anwendung als Arzneimittel
- Nicht wesentlich behinderte, d.h. verlangsamte oder reduzierte, Reaktion mit saurem Magensaft

Die vorliegende Erfindung betrifft Antazida-Zubereitungen mit langer Magenverweilzeit, dadurch gekennzeichnet, daß sie Antazida-Wirkstoffe, die mit dem Calcium-Salz des Polycarbo-phils unter Verwendung von wasserunlöslichen, anionischen Polymeren als Bindemittel agglomeriert sind, enthalten und dadurch eine hohe Haftfähigkeit (Bioadhesion) auf der Magenschleimhaut und eine verlangsamte Magenpassage besitzen.

Dieser Effekt ist insofern überraschend, da ein verlangsamernder Einfluß von Calcium-Polycarbophil auf die Magenpassage nicht zu erwarten war. Es war vielmehr bekannt, daß Calcium-Polycarbophil die Magenverweilzeit von Barium-Zubereitungen, welche vor einer Röntgenuntersuchung eingenommen werden, nicht beeinflußt (Current Therapeutic Research, 6, S. 572 bis 583, 1964).

Bekannt ist auch die Anwendung von Calcium-Polycarbophil als Mittel gegen Durchfall und Verstopfung

(Antidiarhoikum und Laxans), wegen der quellenden und wasserbindenden Eigenschaften, welche die Substanz im Darm entfaltet. Die vorliegende Erfindung zeigt außerdem unerwarteterweise, daß eine Agglomeration von Antazida-Wirkstoffen mit Calcium-Polycarbophil unter Verwendung von solchen wasserunlöslichen anionischen Polymeren, deren übliches Einsatzgebiet die Erzeugung von magensaftresistenten pharmazeutischen Zubereitungen ist, nicht zu einer Verlangsamung der Reaktion des Antazidums mit Salzsäure führt. Üblicherweise werden diese Polymere als magensaftresistente Überzüge eingesetzt, um einen Schutzschild gegen den Angriff von Salzsäure auf den Arzneistoff aufzubauen bzw. den Magen vor freigesetztem Wirkstoff zu schützen.

Die Erfindung betrifft insbesondere Zubereitungen, wie Agglomerate (Granulate, Pellets), welche nach üblichen Methoden wahlweise zu Tabletten (Kautabletten, dispergierbare Tabletten, überzogene Tabletten) gepreßt werden oder in Kapseln oder Sachets gefüllt werden, enthaltend:

a) Antazida-Wirksubstanz	1 Gew.-Teil
b) Calcium-Polycarbophil	0,1-5 Gew.-Teile
c) wasserunlösliches, anionisches Polymer	0,01-1 Gew.-Teile

und gegebenenfalls noch weitere übliche Hilfs- und Zuschlagstoffe.  
Besonders bevorzugt sind Zubereitungen enthaltend:

Antazida-Wirksubstanz	1 Gew.-Teil
Calcium-Polycarbophil	0,5-2 Gew.-Teile
wasserunlösliches, anionisches Polymer	0,1-0,5 Gew.-Teile

Als Antazida-Wirksubstanz können alle üblichen Wirkstoffe mit säurebindenden bzw. neutralisierenden Eigenschaften eingesetzt werden.

Bevorzugt werden Aluminium- und/oder Magnesium-haltige Antazida eingesetzt. Besonders bevorzugt werden Aluminium- und Magnesium-haltige Antazida mit Schichtgitterstruktur, wie z.B. Hydrotalcit, Magaldrat und Almagat eingesetzt.

Calcium-Polycarbophil ist bekannt [Pharmakopoe der Vereinigten Staaten (USP XXII)] als das Calcium-Salz einer Polyacrylsäure, die mit Divinylglycol quervernetzt ist. Die Substanz wird von der Fa. Goodrich unter den Typenbezeichnungen "Carbopol EX83" und "Carbopol 977" vertrieben. "Carbopol 977" eignet sich aufgrund seiner geringen Teilchengröße (unter 15 µm) besonders gut für den Einsatz in Kautabletten und dispergierbaren Tabletten und wird in den erfindungsgemäßen Agglomeraten bevorzugt eingesetzt.

Als wasserunlösliche, anionische Polymere werden bevorzugt solche eingesetzt, die durch ihre Anwendung als Magensaftresistenz erzeugende Polymere in der Pharmazie bekannt sind, wie z.B.

- Polyacrylsäure-Methacrylat-Copolymer
- Celluloseacetatphtalat
- Hydroxypropylmethylcellulosephtalat
- Celluloseacetatsuccinat
- Celluloseacetatadipinat
- Schellack
- Polyvinylacetatphtalat
- Celluloseacetatrimellitat
- Hydroxypropylmethylcellulose-acetatsuccinat

Besonders bevorzugt wird Polyacrylsäure-Methacrylat-Copolymer eingesetzt. Diese Substanz wird unter der Handelsbezeichnung "Eudragit L 100-55" oder in Form einer 30 %igen wässrigen Dispersion unter dem Namen "Eudragit L 30 D" von der Fa. Röhm, Darmstadt, vertrieben. Sie ist im amerikanischen "National Formulary, NF XVII" unter dem Namen "Methacrylic Acid Copolymer" als "Type C" beschrieben.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung erfolgt nach üblichen Methoden wie Agglomeration der drei Komponenten a, b und c unter Einsatz üblicher Agglomerationstechniken, wie der Feuchtgranulation in Mischern oder Wirbelschichtapparaturen, der Trockengranulation, Extrusion, Spheronisation und Pelletisierung.

Die erfindungsgemäßen Antazida-Agglomerate entfalten ihre magenschleimhaut-haftend und schnell neutralisierende Wirkung am besten, wenn sie einen mittleren Korngrößenbereich von 55 bis 2.000 µm haben. Besonders bevorzugt werden mittlere Korngrößen von 100 bis 800 µm.

In den Agglomeraten können auch weitere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Füllstoffe, Bindemittel,

Weichmacher oder Zerfallshilfsmittel inkorporiert werden. Weiterhin können den Agglomeraten auch pharmazeutisch übliche Zuschlagsstoffe zugemischt werden, wie sie in Tabletten, Kapseln oder Sachets Anwendung finden. Solche Zuschlagsstoffe sind beispielsweise Füllstoffe, Bindemittel, Gleitmittel, Fließregulierungsmittel, Zerfallshilfsmittel (Tablettensprengmittel), Süßstoff auf Kohlenhydrat-Basis, künstliche Süßungsmittel, Zuckeraustauschstoffe und Aroma-Stoffe.

Werden die erfindungsgemäßen Antazida-haltigen Agglomerate zu Tabletten weiterverarbeitet, so ist darauf zu achten, daß diese durch den Einfluß von Tablettensprengmitteln bei Kontakt mit wäßrigem Milieu leicht zerfallen, um somit eine freie Verteilung der Agglomerate auf der Magenschleimhaut zu ermöglichen. Die Tabletten sollten als Kautabletten oder als leicht in Wasser dispergierbare Tabletten konzipiert sein.

Die vorteilhaften Eigenschaften der erfindungsgemäßen Antazida-Zubereitungen können durch Bestimmung der Antaziden Wirksamkeit (In-Vitro-Methode) und der Klebeeigenschaften an exzidierten Hundemagen-Stücken nachgewiesen werden.

#### A) Antazide-Wirksamkeit

In einem 300 ml-Becherglas mit Magnetrührer (200 UPM) werden 150 ml 0,1 N Salzsäure bei 37°C temperiert und gerührt. Zur Messung des pH-Wertes wird eine Glaselektrode eingebracht. In die vorgelegte Salzsäure wird eine erfindungsgemäße Tablettenformulierung gegeben (Beispiel 1) und der pH-Wert über einen Schreiber kontinuierlich aufgezeichnet. Nach 10 Minuten und jeweils ständig nach weiteren 10 Minuten werden 10 ml 0,1-N Salzsäure zugetropft. Hierdurch wird die Sekretion des Magens simuliert.

Es wird festgestellt, über welchen Zeitraum das Antazidum in der Lage ist, den pH-Wert des Systems im optimalen pH-Bereich zwischen 3 und 5 zu halten. Weiterhin läßt der Test erkennen, ob das Antazidum schnell das zusätzliche Angebot von 10 ml 0,1-N Salzsäure neutralisiert oder ob ein lang andauernder Abfall des pH-Wertes resultiert.

Abb. 1 zeigt das Ergebnis des Antaziden Wirksamkeit-Tests für die Tablettenformulierung nach Beispiel 1.

#### B) Untersuchung der Klebeeigenschaften an exzidierten Hundemagenstücken

Es wurde ein einfaches Modell entwickelt, um die Klebeeigenschaften von Antazida-Zubereitungen auf Hundemagenschleimhaut zu bestimmen. Die Magenschleimhaut des Hundes ist mit der des Menschen weitgehend vergleichbar. Dem Magen eines abgetöteten Hundes werden runde Stücke mit einem Durchmesser von etwa 5 cm entnommen. Diese Stücke werden in eine Halterung eingespannt, welche die innere Oberfläche des Magens und damit die Schleimhaut für anschließende Untersuchungen zugänglich macht. Eine wäßrige Aufschlammung der erfindungsgemäßen Antazida-Zubereitungen wird auf die Oberfläche der Magenschleimhaut gestrichen und die gesamte Halterung in ein Becherglas mit 0,1-N Salzsäure von 37°C eingehängt und intensiv gerührt. Die Haftung der Zubereitung auf der Mucosaoberfläche wird über einen längeren Zeitraum von zum Beispiel 90 min optisch verfolgt.

Während bei Talcid®-Tabletten und anderen handelsüblichen Antacidazubereitungen eine Haftung an der Mucosa nur für maximal 10 Minuten festgestellt werden kann, ist bei der erfindungsgemäßen Zubereitung selbst nach 90 Minuten noch eine starke Anhaftung zu erkennen.

#### Beispiel 1

1 g Hydrotalcit enthaltende Tablette mit verlängerter Magenverweilzeit

Hydrotalcit	1.000 mg
Polyacrylsäure-Methacrylat-Copolymer (eingesetzt als 30 %ige Eudragit L 30 D®-Dispersion)	225 mg
Polyvinylpyrrolidon 25	50 mg
1,2-Propylenglykol	100 mg
Calcium-Polycarbophil	1.000 mg
Crospovidone	343 mg
Hochdisperse Kieselsäure	50 mg
Saccharin-Natrium	10 mg
Bananen-Aroma	2 mg
Calcium-Stearat	20 mg

In einem Mischgranulator werden 10 kg Hydrotalcit eingewogen. Es wird weiterhin eine Granulationsflüssigkeit durch Auflösen von 0,5 kg Polyvinylpyrrolidon 25 und 1 kg 1,2-Propylenglykol in 7,5 kg Eudragit L 30 D-Dispersion hergestellt. Die Granulationsflüssigkeit wird dem Hydrotalcit im Mischgranulator unter Rühren zugegeben, wobei ein Feuchtgranulat entsteht. Zu diesem Feuchtgranulat werden 10 kg Calcium-Polycarboxophil dazugegeben und intensiv weitergerührt. Das Granulat wird geraspelt, getrocknet und anschließend über ein Sieb der lichten Maschenweite 1 mm gesiebt. Zu dem gesiebten Granulat werden 3,43 kg Crospovidone, 0,5 kg hochdisperse Kieselsäure, 0,1 kg Saccharin-Natrium, 20 g Bananen-Aroma und 0,2 kg Calcium-Stearat zugemischt. Die fertige Mischung wird auf einer Rundlauftablettenpresse zu Tabletten mit einem Gewicht von 2,8 g und einem Durchmesser von 25 mm verpreßt.

Die erhaltenen Tabletten zerfallen in Wasser von 37° C in weniger als zwei Minuten und geben Hydrotalcit-haltige Granulatteilchen mit hoher Klebekraft auf der Magenschleimhaut frei.

## Beispiel 2

800 mg Magaldrat enthaltende Tablette mit verlängerter Magenverweilzeit

Magaldrat	800 mg
Celluloseacetatphthalat (eingesetzt als 20 %ige Aquateric®-Dispersion)	180 mg
Polyvinylpyrrolidon-Polyvinylacetat-Copolymer	30 mg
Triacetin	40 mg
Calcium-Polycarboxophil	800 mg
Natrium-Carboxymethylstärke	200 mg
Hochdisperse Kieselsäure	30 mg
Xylitol	300 mg
Saccharin-Natrium	5 mg
Pfefferminz-Aroma	5 mg
Magnesium-Stearat	10 mg

In einem Mischgranulator werden 8 kg Magaldrat eingewogen. Es wird eine Granulationsflüssigkeit durch Auflösen von 0,3 kg Polyvinylpyrrolidon-Polyvinylacetat-Copolymer und 0,4 kg Triacetin in 9 kg Aquateric®-Dispersion hergestellt. Die Granulationsflüssigkeit wird dem Magaldrat im Mischgranulator unter Rühren zugegeben, wobei ein Feuchtgranulat entsteht. Zu diesem Feuchtgranulat werden 8 kg Calcium-Polycarboxophil und 1 kg Natrium-Carboxymethylstärke gegeben und intensiv weitergerührt. Das Granulat wird geraspelt, getrocknet und anschließend über ein Sieb der lichten Maschenweite 1 mm gesiebt. Zu dem gesiebten Granulat werden 1 kg Natriumcarboxymethylstärke, 0,3 kg hochdisperse Kieselsäure, 3 kg Xylitol, 50 g Saccharin-Natrium, 50 g Pfefferminzaroma und 0,1 kg Magnesium-Stearat zugemischt. Die fertige Mischung wird auf einer Rundlauftablettenpresse zu Tabletten mit einem Gewicht von 2,4 g und einem Durchmesser von 22 mm verpreßt.

## Beispiel 3

Aluminiumhydroxid-Magnesiumhydroxid Co-Dried-Gel	800 mg
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat	150 mg
Polyethylenglykol 6000	50 mg
Crospovidone	170 mg
Calcium-Polycarboxophil	1000 mg
Mannitol	300 mg
Saccharin-Natrium	5 mg
Pfefferminz-Aroma	5 mg
Calcium-Stearat	20 mg

Die Herstellung erfolgt analog zu den Beispielen 1 und 2. Ein Unterschied besteht darin, daß Hydroxypropylmethylcellulosephthalat nicht aus einer wäßrigen Dispersion heraus, sondern aus einer alkoholischen Lösung verarbeitet wird.

Die erhaltenen Tabletten mit einem Gewicht von 2,5 g und einem Durchmesser von 22 mm zerfallen in

Wasser in gut magenschleimhauthaftende Teilchen.

# Patentansprüche

- 5 1. Antazida-Zubereitungen mit verlängerter Magenverweilzeit, dadurch gekennzeichnet, daß sie Antazida-Wirkstoffe enthalten, die mit dem Calciumsalz des Polycarbophils unter Verwendung von wasserunlöslichen anionischen Polymeren als Bindemittel agglomeriert sind, eine hohe Haftfestigkeit (Bioadhesion) auf der Magenschleimhaut haben und dadurch eine verlangsamte Magenpassage besitzen.
- 10 2. Antazida-Zubereitungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie 1 Gew.-Teil Antazidawirkstoff, 0,1 bis 5 Gew.-Teile Calciumpolycarbophil, 0,01 bis 1 Gew.-Teile wasserunlösliches anionisches Polymer und gegebenenfalls noch weitere übliche Hilfs- und Zuschlagstoffe enthalten.
- 15 ~~3. Antazida-Zubereitungen gemäß Ansprüchen 1 und 2 enthaltend 0,1 bis 0,5 Gew.-Teile wasserunlösliches anionisches Polymer.~~
4. Antazida-Zubereitungen gemäß Ansprüchen 1 bis 3 enthaltend Antazidawirkstoffe die Aluminium und/oder Magnesium enthalten und Schichtgitterstruktur aufweisen.
- 20 5. Antazida-Zubereitungen gemäß Ansprüchen 1 bis 4 enthaltend als Wirkstoffe Hydrotalcit, Magaldrat oder Almagat.
6. Antazida-Zubereitungen enthaltend Calcium-Polycarbophil mit einer durchschnittlichen Teilchengröße bis zu 15 µm.
- 25 7. Antazida-Zubereitungen enthaltend als wasserunlösliche anionische Polymere eine Verbindung aus der Gruppe Polyacrylsäure-Methacrylat-Copolymer, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Celluloseacetatsuccinat, Celluloseacetatadipinat und/oder Schellack.
- 30 8. Antazida-Zubereitungen gemäß Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Antazida-Agglomerate einen mittleren Korngrößenbereich von 25 bis 2000 µm haben.
- 35 9. Verfahren zur Herstellung von Antazida-Zubereitungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die drei Komponenten a) Antazida-Wirksamsubstanz, b) Calcium-Polycarbophil und c) wasserunlösliches anionisches Polymer unter Einsatz üblicher Agglomerationstechniken wie der Feuchtgranulation in Mischern oder Wirbelschichtapparaturen, der Trockengranulation, Extrusion, Spheronisation und Pelletisierung agglomeriert und die erhaltenen Agglomerate gegebenenfalls unter Verwendung von üblichen Hilfs- und Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

40

45

50

55

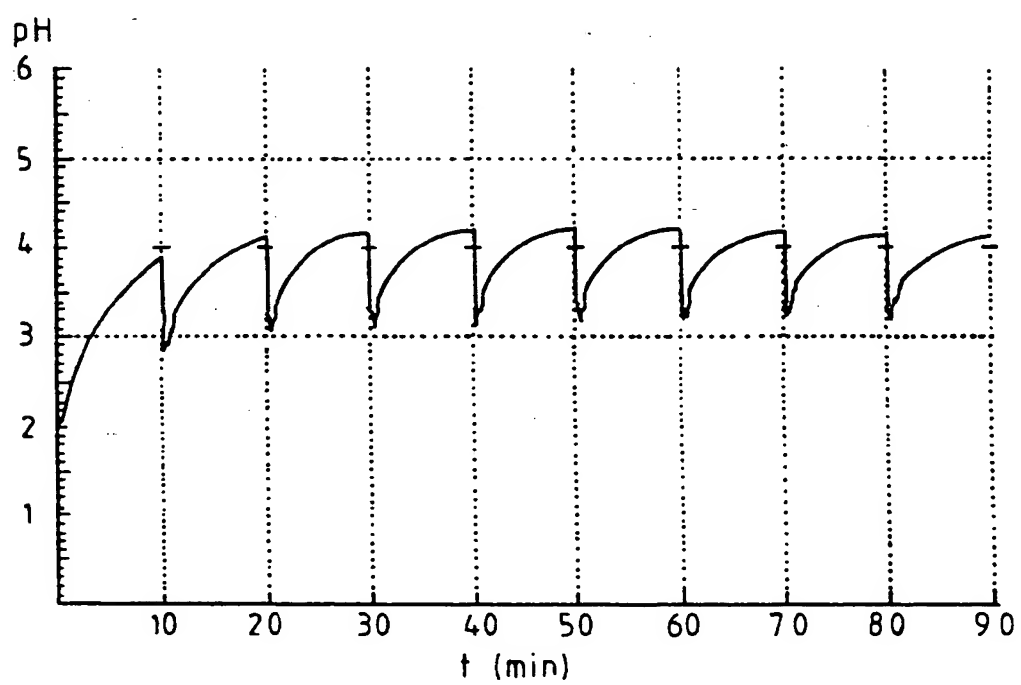


FIG.1





Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 91 11 8732

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. CL5)
D, A	WO-A-8 800 051 (I. RACZ) * Ansprüche 1,7; Seite 9, Zeilen 5-18 * ---	1,4,7,9	A 61 K 31/78 A 61 K 33/06 A 61 K 9/20
A	WO-A-9 007 344 (L. CHAVKIN) * Ansprüche 9-11,17; Seite 4, Zeilen 1-7, insbesondere Zeile 7 * -----	1,4,7,9	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. CL5)
			A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 21-01-1992	Prüfer SCARPONI U.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**